

Die klinischen Symptome der gluteninduzierten Enteropathie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Morton David SEIGEL

von New York City, New York USA

1965



19

66

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
PD Dr. *H. J. Fahrländer*

Tag der Promotion: 26. Juni 1965



Seit einiger Zeit ist bekannt, daß die partielle oder totale Atrophie der Schleimhautzotten des Dünndarms nicht nur bei einheimischer oder tropischer Sprue gefunden wird, sondern daß der Dünndarm auf eine größere Zahl verschiedener Reize mit dieser Zottenveränderung reagieren kann. Viele entsprechende Einzelbeobachtungen wurden von *Townley* [15] und später von *Ammann* [1] zusammengestellt. Immerhin ist festzuhalten, daß die weit überwiegende Zahl solcher Schleimhautatrophien des Dünndarms durch den Gliadinanteil des Glutens bei genetisch entsprechend disponierten Menschen hervorgerufen wird. Für die Diagnose der gluteninduzierten Enteropathie genügt es indessen nicht mehr, durch Dünndarmbiopsie eine Zottenatrophie nachzuweisen, zur Diagnosestellung gehört auch der positive therapeutische Test mit einer glutenfreien Kost. In einer kürzlich erschienenen Arbeit berichteten *Hindle und Creamer* [5, 6], daß unter 50 Patienten mit typischer Zottenatrophie des Dünndarms 18, d.h. 36 %, an weiteren Krankheiten, Karzinomen, Sarkomen, Magenresektionen, Diabetes, Pankreatitis, Sarkoidose, Tuberkulose, Dünndarmstrikturen sowie Dermatitis litten. Die Zeichen der Malabsorption bestanden teils vor, teils nach dem Auftreten der Nebenkrankheiten, jedenfalls aber durchschnittlich bedeutend weniger lang als bei den 32 Patienten mit gluteninduzierter Enteropathie ohne Nebenkrankheiten. Der Effekt der glutenfreien Kost war in beiden Gruppen gleich gut, unabhängig vom Bestehen oder Fehlen der Nebenkrankheit. Das Auslösen einer gluten-induzierten Enteropathie durch eine Nebenkrankheit war schon vor den Arbeiten von *Hindle und Creamer* bekannt. So berichtete *Vinnik* [16], daß ein Teil der diabetischen Diarrhoen auf eine gluteninduzierte Enteropathie zurückzuführen sei, *Joske* [8] beobachtete das Auftreten einer gluten-induzierten Enteropathie nach Magenresektion. *Gough, Spracklen* und

Klinische Symptome und biochemische Befunde bei 16 Fällen von gluteninduzierter Enteropathie

No.	Name	Anamnese	K mg %	Ca mg %	P mg %	Alk. Ph. B. E.	Fe- Serum gamma %	Hgb.	Serum- Prot. g %	Quick- Test	Xylose- Test 25 g	Fett- bilanz	Schilling- Test
1. K. S. 31j. w.		Hypochrome chron. Anämie ohne Blutung. Normale Darmtätigkeit	16,4	9,2	3,1	3,8	44	50 %	6,9	65 %	normal	normal	normal
2. G. E. 60j. m.		1948 Hepatitis. Posthepat. Cirrhose. Seither chron. Durchfälle. Chron. schwere Stomatitis aphthosa, «Milch- allergie» Knochenschmerzen, Gehunfähigkeit, Osteomalacie		9,7	3,2	14,4	127	81 %	7,5	80 %	pathol.	pathol.	—
3. F. K. 51j. w.		Als Kind immer unterge- wichtig. Chron. jahrelange Obstipation. Schwere hypo- kaliämische Lähmungen. Hypocalcämische Tetanie. Abnahme von 92 kg auf 44 kg.	4,8	6,4	3,8	4,0	27	62 %	5,0	45 %	pathol.	pathol.	pathol.
4. K. M. 66j. w.		Seit mehreren Jahren um 20 kg abgenommen. Chron. Obstipa- tion. Chron. Bronchitis, gehäufte Harninfektion. Hypogammaglo- bulinämie.	17,1	8,0	3,3	3,0	90	62 %	4,5	100 %	pathol.	pathol.	—

5. B. R. 72j. w.	Chron. Bronchitis. Hypo- gammaglobulinämie. Normale Darmtätigkeit	14,0	9,4	3,2	55	66%	6,7	26%	-	pathol.	-
6. B. H. 32j. m.	Chron. Durchfall, Tetanie. Nierensteine. 20 kg Gew.-verlust Atyp. Polyarthritis	?	7,6	2,8	4,0	?	?	?	pathol.	-	-
7. F. M. 50j. w.	Rachitis als Säugling, 1961 Magenresektion wegen Ulcus. Seither Fettstühle. Gewichtsabnahme.	10,2	7,2	2,8	9,2	22	60%	5,0	80%	norma	pathol. pathol.
8. M. R. 50j. m.	1951 «hysterische Lähmung». 1961 ungeklärte Hypoproteinä- mie. Stuhl normal bis 3 Wochen vor Diagnosestellung. Kurze Durchfallperiode. Tod an Retothelsarkom	16,0	8,8 7,9	2,7	20,0	26	65%	5,0	65%	pathol.	normal
9. E. A. 68j. w.	Früher gelegentl. Durchfälle. Seit 2 Monaten starker Durchfall. Starke Gewichtsabnahme.	12,4	8,4	2,5	3,7	67	75%	5,0	10%	normal	pathol. normal
10. G. K. 45j. w.	Seit 1953 Knochenschmerzen 1956 Hypocalcämische Tetanie. 1963 Schenkelhalsfraktur. Osteomalacie, Normale Darmtätigkeit.	16,4	8,0	2,3	17,8	normal	normal	6,9	90%	pathol.	-
11. D. O. 45j. m.	Als Kleinkind «Enteritis». Seit 1964 Knochenschmerzen. Osteomalacie, Normale Darmtätigkeit	16,0	7,6	2,4	6,9	54	80%	5,9	95%	pathol.	normal

TABELLE I (Fortsetzung)

No. Name Alter Geschl.	Anamnese	K mg %	Ca mg %	P mg %	Alk. Ph. B. E.	Fe- Serum gamma %	Hbg.	Serum Prot. g %	Quick- Test	Xylose- Test 25 g	Fett- bilanz	Schilling- Test
12. R. G. 42j. w	Rachitis als Säugling Stomatitis aphthosa seit 22 Jahren. Obstip. seit 10 Jahren, dazw. einmal Durchfallperiode von 3 Monaten	16,0	8,5	3,2	3,0	50	70 %	6,15	80 %	normal	—	normal
13. W. S. 45j. m	Seit 1 Jahr Gewichtsabnahme. Erbrechen. Obstipation.	19,5	8,3	4,5	3,3	91	73 %	4,8	70 %	pathol.	—	—
14. J. M. 55j. w	Seit 1939 häufig Oberbauch- krämpfe, ab 1961 Darmkoliken mit Durchfällen.	19,8	9,0	1,4	2,5	72	81 %	4,3	17 %	pathol.	—	normal
15. E. O. 64j. m	Rachitis und chron. Durchfälle als Kind. Multiple Spontanfrak- turen der Rippen seit Jahren. Seit 2 Monaten Durchfälle. Osteoporose.	18,3	10,0	—	4,0	—	89 %	—	47 %	—	—	—
16. G. L. 65j. w	Seit Jahren Durchfälle	14,0	9,4	—	3,2	55	66 %	6,7	26 %	pathol.	pathol.	normal

Eakins [2, 4, 14,] sahen das Manifestwerden einer latent vorhandenen oder die Verschlimmerung einer gluteninduzierten Enteropathie durch das Auftreten einer malignen intestinalen Reticulose. Spezielles Interesse beanspruchen neuere angelsächsische Arbeiten über das gehäufte Auftreten von Zottenatrophien des Dünndarms bei chronischen diffusen Dermatitis [3, 13]. Anhand von 16 eigenen Fällen soll gezeigt werden, daß Nebenkrankheiten bei gluteninduzierter Enteropathie tatsächlich häufig sind und daß die klinischen Symptome dieser Dünndarmkrankheit außerordentlich variabel sein können. Alle 16 angeführten Fälle zeigten lichtmikroskopisch eine eindeutige Zottenatrophie, die dem Stadium 4 nach *Leuthold und Ammann* [9] entsprach. Alle Fälle zeigten einen Rückgang oder eine Ausheilung der klinischen Symptome unter glutenfreier Kost.

In Tabelle I sind die klinischen Symptome und die biochemischen Befunde der 16 Patienten aufgeführt. Tabelle II faßt sie zusammen. Es ergibt sich, daß die klassischen Symptome der Sprue: Durchfälle, hyper- oder hypochrome Anämien, hypocalcämische Tetanie, hämorrhagische Diathesen nur bei einigen der 16 Fälle beobachtet werden konnten oder überhaupt fehlten. Obwohl die Fettbilanz bei 9 der 10 untersuchten Fälle deutlich pathologisch ausfiel, hatten 9 der 16 Fälle eine normale Darmentleerung oder waren sogar hartnäckig obstipiert, was die bekannte Tatsache bestätigt, daß vermehrte Fettausscheidung nicht unbedingt zu Durchfällen führen muß. Bei 10 der 16 Fälle konnte eine Hypocalcämie gefunden werden, die jedoch nur dreimal zur Tetanie führte. Viermal bestanden neben der Hypocalcämie auch Zeichen des Vitamin-D-Mangels mit oft ausgesprochenen Osteomalacien. Bei der Mehrzahl der 16 Fälle wiesen differentialdiagnostisch an sich vieldeutige Einzelsymptome, wie eine Hypokaliämie, eine Hypoproteinämie, eine Hypogammaglobulinämie, eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes, eine chronische aphthöse Stomatitis auf die Möglichkeit einer Malabsorption hin. So wurde bei den Fällen 8 und 13 die Diagnose aus dem Bestehen einer Hypocalcämie und Hypoproteinämie abgeleitet, bei Fall 10 und 11 wies die Osteomalacie auf die Möglichkeit einer Malabsorption hin, bei Fall 12 die chronische Stomatitis mit leichter Hypocalcämie, bei Fall 14 schließlich nur die Gerinnungsstörung mit einem Quickwert von 17 %. Eine glutenbedingte Zottenatrophie mit Osteomalacie und normaler Fettbilanz, wie beim Fall von *Moss* [1], bestand bei keinem unserer Patienten. Hingegen fand sich, wie von *McGuigan* [10] beobachtet, eine isolierte Eisenmangelanämie mit glutenbedingter Zottenatrophie und norma-

TABELLE II

Befunde bei 16 Fällen gluteninduzierter Enteropathie

<i>Klassische Symptome</i>	
Fettstühle	2
Durchfälle	5
Tetanie	3
Hyperchrome Anämie	0
Hypochrome Anämie	6
Hämorrhagische Diathese	0
<i>Andere Symptome</i>	
Chronische Obstipation	4
Normale Darmentleerung	5
Chronische Stomatitis aphthosa	2
Hypocalcämie	10
Chemische oder manifeste Osteomalacie	4
Hypokaliämie	4
Hypoproteinämie	8
Gerinnungsstörung, Spontan-Quick < 30 %	4/16
Xylosetest normal	5/14
Fettbilanz normal	1/10
Schillingtest pathologisch	2/8

ler Fettbilanz, normalem Xylosetest und normalem Schillingtest (Fall 1). Die Abb. 1 zeigt die Dünndarmbiopsie dieser Kranken. Bei Fall 2 wurde die Diagnose einer gluteninduzierten Enteropathie lange nicht gestellt, weil die chronischen Durchfälle mit einer Milchallergie erklärt wurden, die sich bei mehrfacher Exklusion und Exposition zu bestätigen schien. Durch die Arbeiten von *Weser* [17] und *Plotkin* [12] ist bekannt, daß bei glutenbedingter Zottenatrophie die Lactase im Dünndarm fehlen kann, was die Fehldiagnose einer Milchallergie erklärt. Die später auftretende Osteomalacie sowie die schwere aphthöse Stomatitis wiesen in diesem Fall auf das Grundleiden hin, dessen Behandlung zu einem selten eindrucklichen Rückgang der Knochensymptome führte. Abb. 2 zeigt die Zunahme des Durchmessers der Corticalis des Femurs nach der Behandlung dieses Kranken. Schwerste Malabsorptionen können mit Obstipation einhergehen. Die in Fall 3 zuerst festgestellte Hypokaliämie mit Lähmungen wurde auf Laxantienabusus zurückgeführt. Erst die genauere Untersuchung, die Dünndarmbiopsie und der spektakuläre Effekt der glutenfreien Kost führ-

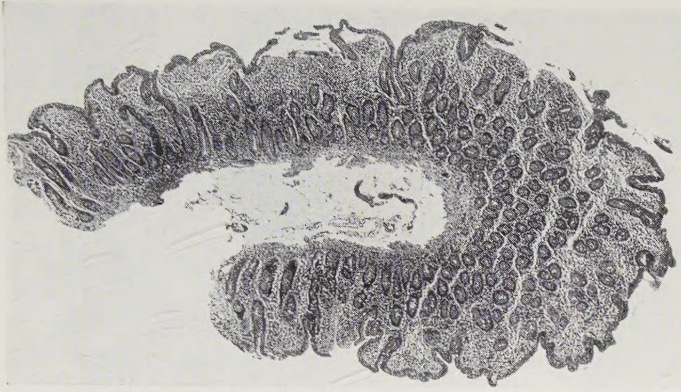


Abb. 1. Dünndarmbiopsie einer Patientin mit Eisenmangelanämie bei normaler Fettbilanz, normalem Xylosetest (Fall 1).

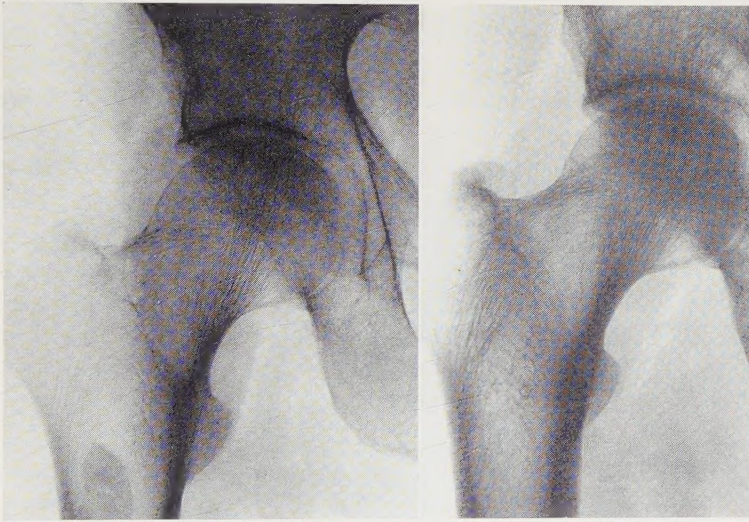


Abb. 2. Corticalis des rechten Femur vor und nach Behandlung einer gluteninduzierten Enteropathie mit Osteomalacie. Beachtenswert die unterschiedliche Dicke der Corticalis (Fall 2).

ten auf die richtige Diagnose. Die bei 9 unserer 16 Patienten gefundene Hypoproteinämie ist oft von einer Hypogammaglobulinämie, nach *Huizenga* [7] gelegentlich sogar von Agammaglobulinämie begleitet. Bei unseren Fällen 4 und 5 fand sich neben der gluteninduzierten



Abb. 3. Radiologie des Dünndarms und Dünndarmbiopsie bei gluteninduzierter Enteropathie und Osteomalacie (Fall 10).

Enteropathie mit Hypogammaglobulinämie schwere rezidivierende bronchopulmonale Infekte, einmal auch rezidivierende Harnwegsinfekte, die wahrscheinlich auf das Fehlen von Antikörpern zurückzuführen waren. Bei Fall 6 mit typischer gluteninduzierter Zottenatrophie des Dünndarms und Hypocalcämie bestand eine rezidivierende, schwere Polyarthrititis mit negativer Serologie. Die Polyarthrititis verschwand sofort nach Einsetzen der glutenfreien Kost und trat nicht mehr auf. Die genannten rezidivierenden bronchopulmonalen Infekte und diese Polyarthrititis waren offenbar Folgeerscheinungen der primär vorhandenen gluteninduzierten Enteropathie; bei 3 weiteren Patienten wurde das wahrscheinlich latent vorhandene Dünndarmleiden durch die Nebenkrankheiten ausgelöst, einmal durch eine Magenresektion (Fall 7), einmal durch eine Hepatitis mit Übergang in eine posthepatitische Cirrhose (Fall 2), einmal wurde die Diagnose der gluteninduzierten Enteropathie nach langer, auf Malabsorption verdächtiger Anamnese kurz vor dem Manifestwerden einer malignen abdominalen Reticulose gestellt (Fall 8).

Recht enttäuschend verliefen bei allen unseren Fällen die Röntgenuntersuchungen des Dünndarms. Wohl fanden sich gelegentlich leichte Veränderungen im Sinne eines deficiency pattern, das für Sprue als typisch beschriebene moulage sign fand sich nie. Einige Röntgenuntersuchungen ergaben trotz stark pathologischem bioptischem Dünndarmbefund und schweren klinischen Erscheinungen normale Resultate. Abb. 3 zeigt den radiologisch normalen Dünndarm einer Frau mit chronischen Durchfällen und Osteomalacie mit dem dazugehörigen histologischen Dünndarmbild. Es ergibt sich somit, daß oft ein Einzelbefund auf die Diagnose der gluteninduzierten Enteropathie hinführt. Diese Diagnose kann durch die Dünndarmbiopsie und durch den positiven Effekt der glutenfreien Kost so früh gestellt werden, daß die früher als klassisch beschriebenen Symptome sich gar nicht mehr ausbilden können. In Analogie zu den Beobachtungen von *Hindle und Creamer* fanden sich bei 6 unserer 16 Patienten Begleitkrankheiten.

Zusammenfassung

Anhand von 16 Fällen gluteninduzierter Enteropathie mit typischer Dünndarmbiopsie und positivem Effekt der glutenfreien Kost wird gezeigt, daß das klassische Bild der Sprue nicht häufig beobachtet wird und daß oft nur Einzelsymptome auf eine Malabsorption hin-

weisen. Auf die Begleit- und Folgekrankheiten der gluteninduzierten Enteropathie wird speziell eingegangen.

Summary

In 16 patients with enteropathy due to gluten and with a typical result of intestinal biopsy and good response to gluten free diet the characteristic syndrome of sprue was not commonly present. Frequently there were only few symptoms pointing to malabsorption. Diseases accompanying or following enteropathy due to gluten are discussed.

Résumé

L'analyse de 16 observations d'entéropathie glutenogène, avec biopsie jéjunale caractéristique et effet curatif du régime privé de gluten, a démontré que le tableau classique de la sprue n'était pas fréquent, mais plus souvent des symptômes isolés de malabsorption.

Etude particulière des signes accompagnateurs et consécutifs à l'entéropathie glutenogène.

Anmerkung

Die Röntgenbilder von Abb. 2 verdanke ich Herrn Dr. U. Steiger in Basel, das Röntgenbild von Abb. 3 dem Univ.-Röntgeninstitut Basel (Prof. Dr. H. Hartweg).

Literatur

1. Ammann, R.: Celiac and celiac-like mucosal changes of the small intestine. *Gastroenterologia*, Basel 103: 295 (1965).
2. Eakins, D.; Fulton, T. and Hedden, D. R.: Reticulum cell sarcoma in the small intestine and steatorrhea. *Gut* 5: 315 (1964).
3. Ekzema and gastrointestinal malabsorption. Leading article. *Brit. med. J.* 1: 941 (1965).
4. Gough, K. R.; Read A. E. and Naish, J. M.: Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea. *Gut* 3: 232 (1962).
5. Hindle, W. and Creamer, B.: Clinical picture accompanying a flat intestinal mucosa. *Brit. med. J.* 2: 458 (1965).
6. Hindle, W. and Creamer, B.: Significance of the flat small intestinal mucosa. *Brit. med. J.* 2: 455 (1965).
7. Huizenga, K. A.; Wollaeger, E. E.; Green, P. A. and McKenzie, B. F.: Serum globuline deficiencies in non tropical sprue, with report of two cases of acquired agammaglobulinemia. *Amer. J. Med.* 31: 572 (1961).

8. *Joske, R. A. and Blackwell, J. B.*: Alimentary histology in the malabsorption syndrom following partial gastrectomy. *Lancet* 2: 379 (1959).
9. *Leuthold, E.; Ammann, R.; Pfenninger, E. und Haemmerli, U. P.*: Biopsische Befunde am Dünndarm nach Magenresektion. *Der operierte Magen. Bibl. gastroent.* Fasc. 6 (Karger, Basel/New York 1964).
10. *McGuigan, J. E. and Volviler, W.*: Celiac sprue: Malabsorption of iron in the absence of steatorrhea. *Gastroenterology* 47: 636 (1964).
11. *Moss, A. J.; Waterhouse, C. and Terry, R.*: Gluten-sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhea. *New Engl. J. Med.* 272: 825 (1965).
12. *Plotkin, G. R. and Isselbacher, K. J.*: The enzymatic demonstration of dissaccharidase deficiency in the intestinal mucosa of non tropical sprue and other malabsorption states. *Gastroenterology* 46: 756 (1964).
13. *Shuster, S. and Marks, J.*: Dermatogenic enteropathy. *Lancet* 1: 1367 (1965).
14. *Spracklen, F.*: Reticulosis of the small bowel as a late complication of idiopathic steatorrhea. *Proc. roy. Soc. Med.* 56: 167 (1963).
15. *Townley, R. R. W.; Cass, M. H. and Anderson, C. M.*: Small intestinal mucosal patterns of celiac disease and idiopathic steatorrhea seen in other situations. *Gut* 5: 51 (1964).
16. *Vinnik, J. E.; Kern, F. and Struthers, J. E.*: Malabsorption and the diarrhea of diabetes mellitus. *Gastroenterology* 43: 507 (1962).
17. *Weser, E. and Slesenger, M. V.*: Lactosuria and lactase deficiency in adult celiac disease. *Gastroenterology* 48: 571 (1965).

